

# rTMS-HOIDON SEURANTA; DOKUMENTOINTI JA HOIDON VAIKUTUKSET

Olli Väisänen  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen Yliopisto  
Lääketieteen laitos  
Marraskuu 2016

## OLLI VÄISÄNEN: rTMS-HOIDON SEURANTA; DOKUMENTOINTI JA HOIDON VAIKUTUKSET

Kirjallinen työ, 16 s.

Ohjaaja: Sari-Leena Himanen ja Mirja Tenhunen

Marraskuu 2016

Avainsanat: transkraniaalinen magneettistimulaatio, haittavaikutukset, epilepsia, depressio, kipu.

- Tämän opinnäytteen alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-ohjelmalla Tampereen yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti.

---

Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS) on ei-invasiivinen tapa stimuloida aivokuorta. Se esiteltiin ensimmäisen kerran vuonna 1982. TMS:ssä luodaan magneettipulsseja kelan sisällä kulkevan sähkövirran avulla. Nämä pulssit läpäisevät ihmisen kallon ja ihon ja pystyvät aktivoimaan aivokuorta. Yleensä TMS-pulsseja annetaan sarjoina, jolloin puhutaan sarja-TMS:stä. Nopeat, yli 10 Hz taajuiset sarjat aktivoivat ja hitaat, alle 1 Hz taajuiset inhiboivat aivokuorta. TMS:llä on niin diagnostisia, että hoidollisia sovelluksia. Sitä on tutkittu mm. depression, epilepsian ja kroonisten kipujen hoidossa. Se on yleensä hyvin siedetty hoitomuoto. Yleisempiä sen aiheuttamia haittavaikutuksia ovat päänsärky ja stimulaatiokohdan kihelmöinti. TMS-hoito voi harvinaisissa tapauksissa laukaista epileptisen kohtauksen.

Tässä tutkimuksessa dokumentoidaan ensimmäisiä TAYS:ssä annettavia rTMS-hoitoja. Hoitojen vaikutuksia ja haittoja seurattiin ennen hoitoa ja hoidon aikana täytettävien kaavakkeiden avulla. Kaavakkeissa kyseltiin unirytmistä, unenlaatua, kipujen voimakkuutta ja ilmenneitä haittavaikutuksia. Lisäksi ensimmäisessä ja viimeisessä kaavakkeessa oli WHO-5 hyvinvointikysely.

Aineisto käsitti kahdeksan potilasta, joista neljä oli naisia ja neljä miestä. rTMS-hoidolla ei ollut vaikutusta potilaiden unirytmiiin tai unenlaatuun. Unirytmien muutokset eivät olleet yhtenäisiä ja unen laatu nousi keskimäärin 0,25 yksikköä ( $p$ -arvo=0.595). WHO-5-pisteet nousivat keskimäärin 20 % ( $p$ -arvo=0.017). Haittavaikutuksia ilmeni lähes kaikilla potilailla. Yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky ja päänahanarkuus. Muita haittoja olivat väsymys, vasemman käden tuntoarkeus, huono olo ja hajutunteukset.

# Sisällys

1 JOHDANTO.....	1
1.1 transkraniaalisen magneettistimulaation peruseriaatteen .....	1
1.2 TMS:n kliinisiä sovelluksia .....	2
1.2.1 TMS diagnostiikassa.....	2
1.2.2 TMS depression hoidossa .....	2
1.2.3 TMS kroonisen kivun hoidossa .....	3
1.2.4 TMS aivoinfarktin jälkitilan hoidossa.....	3
1.2.5 TMS epilepsian hoidossa .....	4
1.3 rTMS:n turvallisuus.....	4
1.4 Tutkimuksen tarkoitus ja tavoitteet .....	5
2 AINEISTO .....	5
3 TULOKSET .....	6
3.1 rTMS-hoidon vaikutus potilaiden hyvinvointiin ja nukkumiseen .....	6
3.1.1 Potilas A .....	6
3.1.2 Potilas B .....	7
3.1.3 Potilas C .....	8
3.1.4 Potilas D .....	8
3.1.5 Potilas E .....	9
3.1.6 Potilas F.....	10
3.1.7 Potilas G .....	10
3.1.8 Potilas H.....	11
3.2 rTMS-hoidon vaikutukset ryhmätasolla .....	12
4 POHDINTA.....	13
5 LÄHTEET .....	15

# 1 JOHDANTO

## 1.1 Transkraniaalisen magneettistimulaation perusperiaatteet

Sähköä on käytetty ihmisten aivojen stimulointiin jo vuosikymmenien ajan. Aivojen syvästimulaatio sähköllä on kuitenkin invasoiva toimenpide (1). Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS) on ei-invasiivinen tapa stimuloida aivokuorta. Barker ja kumppanit esittelivät sen ensimmäisen kerran vuonna 1985 (2). TMS perustuu Michael Faradayn jo vuonna 1838 kehittämälle sähkömagneettisen induktion periaatteelle. Siinä muodostetaan kelan sisällä kulkevalla sähkövirralla magneettipulsseja, jotka läpäisevät ihon ja kallon. Nämä pulssit saavat aikaan aivoissa sekundaarisen sähkökentän, joka pystyy aktivoimaan aivokuoren hermosoluja. Kun aivokuorelle saadaan intensiteetiltään tarpeeksi voimakas sähkökenttä, saa se synnytettyä aktiopotentiaaleja liikehermosoluihin. Potentiaali kulkeutuu selkäytimen kautta lihakseen. Tästä syntyy mitattava vaste eli herätepotentiaali (motor evoked potential, MEP). Motorinen kynnys (Motor threshold, MT) on alin intensiteetti, jolla MEP saadaan näkyviin 50 %:ssa annetuista impulsseista (1,3). Aluksi TMS-stimulaatiota annettiin yksittäisinä pulsseina. Kuitenkin lopulta huomattiin, että pulsseja sarjoittamalla ja niiden taajuuksia muuttamalla saatiin erilaisia vaikutuksia aikaiseksi. Sarja-TMS:llä (repetitive TMS, rTMS) yli 10 Hz taajuudella saadaan aikaiseksi aivokuoren eksitaatio ja alle 1 Hz taajuudella aivokuoren solut inhiboituvat. Tätä käytetään hyväksi rTMS:n hoidollisissa sovellutuksissa (1). TMS:ssä käytetään kahdenlaisia keloja: ympyrän muotoisia ja kahdeksikkokeloja. Kahdeksikkokelassa muodostuu kaksi erisuuntaista kulkevaa sähkövirtaa, jolloin magneettikenttä muodostuu sähkövirtojen leikkauskohtaan. Tämän vuoksi aivoihin muodostuva sähkökenttä on tarkemmalla alueella ja stimulointi voidaan kohdentaa tarkemmin.(4)

Alun perin stimulointialue arvioitiin kallon anatomisten rakenteiden avulla. Tavallinen tapa oli arvioida alueen sijainti jonkin toisen aivoalueen suhteen. Ensiksi määriteltiin referenssiksi liikeaivokuorelta (M1) piste, jonka kohdalta saatiin suurin MEP kontralateraaliseen käteen. Tästä saatiin lähtöpiste, jonka avulla arvioitiin missä haluttu stimuloitava alue on. Esimerkiksi Premotorisen alueen arvioitiin olevan n. 2-3 cm anteriorisesti ja somatosensorisen alueen n. 3 cm posteriorisesti M1 alueesta. Tämä menetelmä ei kuitenkaan ota huomioon ihmisten välisiä

anatomisia eroja tai sairauksien tai traumojen aiheuttamia muutoksia.(5) EEG:n 10-20 -järjestelmääkin on käytetty kelan sijoittamisen apuna. Tällöin kelan sijainti määriteltiin EEG:n elektrodien paikkojen avulla. Tämäkään tekniikka ei ota huomioon ihmisten anatomista variaatiota, joten se soveltuu vain karkeaan laajojen aivoalueiden paikallistamiseen.(6)

Magneettikuvauksen avulla navigointi on tuonut tarkkuutta menetelmään. Navigoidulla TMS:llä (nTMS) saadaan aivoja stimuloitua 3 mm tarkkuudella ja pulssit saadaan toistettua 1 mm tarkkuudella.(1) nTMS:ssä magneettikuvien ja pään anatomisten maamerkkien avulla lasketaan 3D-malli. Näin saadaan tehtyä kolmiulotteinen kartta potilaan aivoista. Kelassa ja potilaan päähän kiinnitettävässä pannassa on sensorit, joiden avulla kelan sijainti saadaan laskettua ja näkyviin reaaliaikaisena magneettikuvissa. Joidenkin ohjelmien avulla myös kelan muodostama sähkökenttä voidaan visualisoida (7).

## 1.2 TMS:n klinisia sovelluksia

### 1.2.1 TMS diagnostiikassa

TMS:ää käytetään kliinisessä neurofysiologiassa diagnostiikan apuna. Sillä tutkitaan liikeradan toimintaa. Tutkimuksissa mitataan MEP:jä ja sentraalista johtumisaikaa (Central Motor Conduction Time, CMCT). CMCT kertoo signaalin siirtymisajan aivokuorelta lihakseen. Eri sairaudet voivat aiheuttaa poikkeavuuksia MEP:iin ja CMCT:hen: MEP voi puuttua, lyhentyä tai olla epäsymmetrinen ja CMCT voi pidentyä (1). TMS:ää voidaan käyttää mm. myelopatian, ALS:n, MS-taudin, Alzheimerin taudin ja perifeerisen kasvohermoalvauksen (Bellin pareesin) diagnostiikassa (8).

### 1.2.2 TMS depression hoidossa

TMS:n on todettu lievittävän lääkeresistenttiä depressiota. Gersonin ja kumppaneiden kirjallisuuskatsauksessa todettiin, että TMS-hoitoa saaneiden potilaiden Hamiltonin depressioasteikon pisteet voivat laskea jopa 50 % (9). Neurokuvantamistutkimuksissa depressioon on todettu liittyvän vasemman dorsolateraalisen prefrontaaliaivokuoren (DLPFC) vähentynyt eksitoituminen ja metabolinen aktiivisuus (10). rTMS-hoito onkin yleensä kohdistettu vasempaan DLPFC-alueeseen. Se annetaan nopeataajuisena, mikä aktivoi aivokuorta ja lisää paikallista verenkiertoa. Myös hidastaajuisista rTMS:ää on tutkittu depression hoidossa. Tällöin hoidetaan oikeanpuoleista DLPFC-aluetta (9,10).

Resistentin depression hoidossa on perinteisesti käytetty elektrokonvulsiivista hoitoa (ECT). Se on kuitenkin invasiivisempi toimenpide kuin TMS ja siinä on enemmän komplikaatioita. rTMS on tutkimuksissa todettu

lähes yhtä tehokkaaksi ei-psykoottisen depression hoitomuodoksi kuin ECT. Kuitenkin psykoottisen depression hoidossa ECT on tehokkaampi hoito. rTMS on siis turvallisempi vaihtoehto ECT:lle.(9,10) Myös rTMS:n yhdistämistä antidepressiiviseen lääkitykseen on tutkittu. Toistaiseksi ei ole tarpeeksi näyttöä, onko rTMS-hoidon ja lääkityksen yhdistämisestä saatavissa lisähyötyä (10).

### 1.2.3 TMS kroonisen kivun hoidossa

M1-alueen nopeataajuisella stimuloinnilla on todettu olevan analgeettista vaikutusta. Tälle on esitetty monta erilaista mekanismia. M1-alueen stimulointi inhiboi talamuksen ja selkäytimen nosiseptisiä neuroneita. Se vähentää myös GABAn paikallista aktiivisuutta. Analgeettinen vaikutus liittyy myös aivojen opiaattireseptoreihin. Myös oikeanpuoleisen DLPFC-alueen stimuloinnilla on todettu analgeettinen vaikutus.(11)

Eniten TMS:ää on tutkittu neuropaattisen kivun hoidossa. Tutkimuksissa TMS:llä on saatu keskimäärin 20–50 % kivunlievitys 20 - 65 %:lle tutkittavista. Yleisesti 30 % kivunlievityksen ajatellaan parantavan merkittävästi potilaan elämänlaatua. TMS-hoito on auttanut myös fibromyalgiapotilaita. Näillä potilailla jatkuvan viikoittaisen tai kuukausittaisen hoidon on todettu olevan parempi kuin päivittäisen yhden viikon kestävän hoidon. Kivunlievityksen lisäksi TMS helpottaa myös muita fibromyalgian oireita: uupumusta, aamuväsyneisyyttä, yleistä aktiivisuuden puutetta, kävelyvaikeuksia ja unihäiriöitä. TMS:ää on tutkittu myös muiden kiputilojen, kuten monimuotoisen alueellisen kipuoireyhtymän (CRPS), akuutin postoperatiivisen, viskeraalisen kivun ja alaselkävivun hoidossa. Näistä ei ole kuitenkaan saatu vielä luotettavia tutkimustuloksia.(11)

### 1.2.4 TMS aivoinfarktin jälkitilan hoidossa

rTMS voi vaikuttaa aivojen plastisiteettiin aivoinfarktin jälkeen. Infarktoituneen alueen nopeataajuisen stimuloinnin ajatellaan aktivoivan aluetta ja nopeuttavan käden toiminnan palautumista. Toisaalta terveen puolen hidastaajuisen stimuloinnin ajatellaan aktivoivan vastakkaisen puolen infarktoitunutta aluetta. Tutkimuksissa onkin todettu rTMS:n parantavan käden ja sormien toimintaa infarktipotilailla. Tutkimuksissa on kuitenkin keskitytty subkortikaalisiin infarkteihin. Lisää tutkimuksia tarvitaan, jotta tiedettäisiin vaikuttaako rTMS eri tavalla eri alueiden infarkteihin.(12) Myös infarktin jälkeisen dysfagian hoitoa rTMS:llä on tutkittu. Tutkimuksissa on todettu, että terveen puolen stimulointi helpottaa dysfagiaa, mutta infarktoituneenkin puolen stimuloinnilla on todettu olevan suotuisia vaikutuksia.(13)

### 1.2.5 TMS epilepsian hoidossa

Perinteiset antiepileptiset lääkkeet eivät saa vähennettyä kohtauksia 25-30 % epilepsiapotilaista. Epilepsian patofysiologia perustuu aivokuoren eksitaation ja inhibition epätasapainoon. Täten rTMS voisi olla mahdollinen hoito lääkeresistenteissä epilepsiatapauksissa. Hidastaaajuinen stimulointi vähentää aivokuoren eksitaatiota, minkä ajatellaan vähentävän myös potilaan epileptisiä kohtauksia. Eri tutkimuksissa käytetty taajuus on vaihdellut 0.3 Hz ja 1 Hz välillä. Eniten on kuitenkin tutkittu 0.5 Hz taajuutta.(14)

rTMS:n tehosta epilepsian hoidossa on ristiriitaisia tutkimustuloksia. Joissakin tutkimuksissa epilepsiakohtausten määrä on laskenut merkittävästi, kun taas toisissa ei ole saatu aikaan minkäänlaista vastetta.(14,15) Epilepsiat jaetaan kuitenkin moneen ryhmään, joilla on erilaiset etiologiat. Jos eri epilepsioita tarkastellaan omina ryhminään, saadaan lupaavia tuloksia. Parhaat hoitovasteet saadaan kortilaalisia dysplasioita ja neokortikaalisia epilepsioita hoidettaessa. Näihin keskittyvissä tutkimuksissa rTMS on laskenut merkitsevästi potilaiden epileptisten kohtausten määrää.(14)

### 1.3 rTMS:n turvallisuus

rTMS-hoidon turvallisuutta on tutkittu sekä terveiden koehenkilöiden että eri potilasryhmien osalta. Hoito on todettu tutkimuksissa hyvin siedetyksi ja turvalliseksi. Sen on kuitenkin raportoitu voivan aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Näitä ovat epileptinen kohtaus ja pyörtyminen. Nämä vakavat haitat ovat olleet yksittäisiä harvinaisia tapauksia.(16-18) Machii ja kumppaneiden 150 tutkimusta ja 2740 tutkittavaa sisältäneessä kirjallisuuskatsauksessa raportoitiin kahdesta epilepsiakohtauksesta ja kahdesta pyörtymisestä. Lisäksi he raportoivat kolmesta tapauksesta, jossa rTMS-hoito oli laukaissut maanisia oireita vaikeaa lääkeresistenssiä depressiota sairastavalla potilaalla.(17) Baen ja kumppaneiden epilepsiapotilaiden turvallisuuteen keskittyneessä kirjallisuuskatsauksessa käytiin läpi 28 tutkimusta, joissa oli yhteensä 287 epilepsiapotilasta. Katsauksessa raportoitiin viidestä epileptisestä kohtauksesta neljällä eri potilaalla. Näillä kaikilla oli hoitoon huonosti reagoiva epilepsia ja kahdella potilaalla kohtauksia esiintyi enemmän kuin seitsemän viikossa. Katsauksen mukaan potilaan riski saada epileptinen kohtaus hoidon aikana on 1.43 %.(16) Krishnan ja kumppaneiden nuorten rTMS-hoidon turvallisuutta käsittelevässä katsauksessa raportoitiin kahdesta epileptisestä kohtauksesta ja kahdesta pyörtymisestä 322 nuoren tutkittavan keskuudessa(18). Lähes kaikissa epileptisissä kohtauksissa potilailla oli jokin riskiä nostattava tekijä, kuten aktiivinen epilepsia, aikaisempia epileptisiä kohtauksia, riskiä nostava lääkitys tai alkoholin käyttö hoidon aikana(16-18).

Pääasiassa rTMS-hoito aiheuttaa vain lieviä hättavaikutuksia. Näistä yleisimmin todettu on päänsärky. Sen esiintyminen eri tutkimuksissa vaihtelee suuresti alle 5 %:sta aina yli 60 %. Muita yleisiä raportoituja hättavaikutuksia ovat pahoinvointi, stimuloitualetteen kihelmöinti, tinnitus, niskan jäykkyys, väsymys.(16-18) Machiin ja kumppaneiden katsauksessa 16 tutkimuksessa ei ilmennyt minkäänlaisia hättavaikutuksia ja 45 tutkimuksessa ilmeni häittoja. Näistä yleisin oli päänsärky, jota ilmeni keskimäärin 23 %:lla tutkittavista. Muita ilmenneitä häittoja oli lihasten nytkähdykset ja pahoinvointi. Machii ja kumppanit tekivät myös oman tutkimuksensa terveillä ja depressiota sairastavilla tutkittavilla. Siinä 200 terveestä tutkittavasta 22.9 % ja 249 depressiota sairastavasta 13.3 % kärsi päänsärystä hoidon aikana. Heidän mukaansa rTMS:n taajuudella on vaikutusta päänsärlyn ilmenemiseen. Hidastaajuinen stimulointi aiheuttaa useammin päänsärlyn kuin nopeataajuinen. Toiseksi yleisin hättä oli niskakipu, joka ilmeni 12.4 % terveistä ja 6.8 % depressiota sairastavista. Niskakipu oli erityisen yleinen stimuloimessa okkipitaalialuetta tai pikkuaivoja. Muita ilmenneitä häittoja olivat tinnitus, kognition heikentyminen ja mielialanvaihtelu.(17) Baen ja kumppaneiden katsauksessa 83 %:lla tutkittavista ei ilmennyt häittoja. Yleisin hättä oli päänsärky tai huimaus, joka ilmeni 9.6 %:lla. Toiseksi yleisin oli epämääräinen epämukavuuden tunne, joka ilmeni 4.6 %:lla tutkituista. Muita katsauksessa raportoituja lieviä häittoja olivat käsien nytkähdykset, käden ärsyntyminen sekä ohimenevä homonyymi hemianopia.(16) Krishnan ja kumppaneiden katsauksessa 23 tutkimuksessa 35:stä ei ilmennyt hättavaikutuksia. Yleisin ilmennyt hättä oli päänsärky, joka ilmeni 11.5 %:lla, ja toiseksi yleisin päänahan epämukava tunne, joka ilmeni 2.5 %:lla tutkituista. Muita ilmenneitä häittoja olivat mielialan vaihtelu, nykäykset, kutina, väsymys, huimaus, niskan jäykkyys, tinnitus, uneliaisuus ja pahoinvointi.(18)

## 1.4 Tutkimuksen tarkoitus ja tavoitteet

rTMS – hoito on Tampereella uutta, joten on tärkeä selvittää hoitoon liittyvien mahdollisten hättavaikutusten yleisyyttä. Tämän pilottitutkimuksen tarkoituksena on dokumentoida ensimmäisiä TAYS:ssa annettavia rTMS hoitoja.

## 2 AINEISTO

Tutkimusaineisto koostuu Tampereen yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2015 - 2016 navigoidulla transkraniaalisella magneettisärjästimulaatiolla (rTMS) hoidetuista kahdeksasta potilaasta. Kaikkiaan tutkittavalla ajanjaksolla rTMS-hoitoa sai 10 potilasta, mutta kaksi potilasta jouduttiin jättämään arviosta pois vasaasti täytettyjen tutkimuskaavakkeiden vuoksi. Potilaista neljä oli naisia ja neljä miehiä. Hoitoaika



vaihteli yhdestä kolmeen viikkoon. Hoitoaiheena neljällä potilaalla oli vaikeahoitoinen epilepsia, kolmella potilaalla oli depressio ja kahdella vaikea kiputila. Toisella kipupotilaalla oli myös vaikea masennus, ja häntä hoidettiin masennushoidon mukaisesti. Potilaiden hoidon kriteerinä oli vaikea-asteinen ja muulle hoidolle vastaamaton tauti. Potilaiden keski-ikä oli 38.5, nuorin potilas oli 21-vuotias ja vanhin 49 v.

Tässä tutkimuksessa arvioitiin kliiniseen rutiiniin luotujen kaavakkeiden avulla rTMS-hoidon mahdollisia hyödyllisiä vaikutuksia ja sivuvaikutuksia. Kliinisen rutiinin mukaisesti potilaat täyttivät rTMS-hoitojaksoon suunniteltuja kyselykaavakkeita koko hoitojakson ajan. Ensimmäisen kaavakkeen potilaat täyttivät juuri ennen hoidon aloitusta ja hoidon aikana he täyttivät kaavakkeen joka päivä. Esitetokaavakkeessa kysyttiin potilaan keskimääräistä unirytmää ja unenlaatua viimeisen kahden viikon ajalta. Lisäksi kysyttiin jatkuvien tai toistuvien kipujen esiintymistä ja mahdollisten kipujen voimakkuutta VAS-asteikolla 0-10 (visuaalialogiasteikko).

Hoidon aikana täytettäviin kaavakkeisiin potilaat merkitsivät nukkumaanmeno- ja heräämisajan ja mahdolliset päiväunet. Unenlaatu ja mahdollisten jatkuvien kipujen voimakkuus kysyttiin VAS-asteikolla 0-10. Viimeiseksi kysyttiin, onko hoidosta tullut haittavaikutuksia; Onko päivän aikana ollut päänsärkyä, huimausta, päänahan arkuutta tai mitään muita oireita.

Esitetokaavakkeeseen sisältyi myös WHO-5 hyvinvointikysely (19), joka toistettiin viimeisen päivän kaavakkeessa. Kyselyssä on viisi kysymystä henkisestä hyvinvoinnista. Testi pisteytetään 0-100 ja alle 50 pistettä viittaa alentuneeseen mielialaan ja alle 28 pisteen tulokset voivat viitata depression. Hyvinvointiindeksiä käytettiin tutkimuksessa mielialan muutoksen arviointiin hoitojakson aikana ja 10 % muutosta pidetään yleisesti merkittävänä.

## 3 TULOKSET

### 3.1 rTMS-hoidon vaikutus potilaiden hyvinvointiin ja nukkumiseen

#### 3.1.1 Potilas A

Potilas A:n epilepsiaa hoidettiin 2 viikon hoitojaksolla. Taulukossa 1 esitetään uneen ja nukkumiseen liittyvät suureet. WHO-5 -pisteet esitetään taulukossa 10. Hoidon aikana potilas A kävi nukkumaan noin tunnin myöhemmin kuin ennen hoitoa. Heräämisaika aikaistui hoidon aikana noin 15 min. Potilas ei

nukkunut päiväunia ennen hoitoa eikä hoidon aikana. Subjekttiivinen unenlaatu parani 0.5 yksikköä. Hänellä ei ollut jatkuvia kipuja ennen hoitoa, eikä hänelle ilmennyt mitään haittavaikutuksia hoidon aikana.

*Taulukko 1: Potilas A:n unirytm*

	Ennen hoitoa		Hoidon aikana	
	Mediaani	Vaihteluväli	Mediaani	Vaihteluväli
Nukkumaanmeno aika (klo)	22:00	21:00-23:00	23:00	21:00-23:30
Heräämisaika (klo)	07:00	06:00-08:00	06:45	06:00-07:30
Unenpituus (h:min)	08:00	07:00-09:00	08:00	07:30-09:00
Unenlaatu (x/10)	9.00		9.50	9.00-9.50

### 3.1.2 Potilas B

Potilas B:n kipuja hoidettiin viikon hoitajaksolla. Taulukossa 2 esitetään uneen ja nukkumiseen liittyvät suuret. WHO-5 -pisteet esitetään taulukossa 10. Hoidon aikana potilaan nukkumaanmeno aika aikaistui, mutta heräämisaika pysyi ennallaan. Unenpituus lisäntyi hoidon aikana keskimäärin 2.5 tuntia/yö. Subjekttiivinen unenlaatu koheni 0.5 yksikköä. Potilas B ei nukkunut päiväunia ennen hoitoa, mutta hoidon aikana hän nukkui parit 50 min päiväunet.

Potilas B:llä oli ennen hoitoa jatkuvia kipuja, joiden voimakkuuden mediaani oli 6.00 (min 5.00, max 7.00). Hoidon aikana kipujen voimakkuuden mediaani ei muuttunut (min 4.00, max 6.50). Hän raportoi hoidon aiheuttaneen hänelle yhtenä päivänä päänahan arkuutta.

*Taulukko 2: Potilas B:n unirytm ja kipuseuranta*

	Ennen hoitoa		Hoidon aikana	
	Mediaani	Vaihteluväli	Mediaani	Vaihteluväli
Nukkumaanmeno aika (klo)	01:00	00:00-02:00	22:50	22:40-00:30
Heräämisaika (klo)	07:30	07:00-08:00	07:30	07:10-07:40
Unenpituus (h:min)	06:30	06:00-07:00	09:00	08:00-10:00
Unenlaatu (x/10)	9.50	9.00-10.00	10.00	5.00-10.00
Kivut (x/10)	6.00	5.00-7.00	6.00	4.50-6.50

### 3.1.3 Potilas C

Potilas C:n kipuja ja masennusta hoidettiin 3 viikon hoitojaksolla. Taulukossa 3 esitetään uneen ja nukkumiseen liittyvät suureet. WHO-5 -pisteet esitetään taulukossa 10. Hoidon aikana sekä nukkumaanmeno aika että heräämisaika aikaistuivat, mutta nukkumisajoissa ja unenpituudessa oli suurta vaihtelua. Yhtenä yönä potilas ei nukkunut lainkaan. Hoidon aikana potilas nukkui noin tunnin yössä vähemmän kuin ennen hoitoa. Unenlaadussa ei tapahtunut muutoksia. Potilas C nukkui päiväunia sekä ennen hoitoa, että hoidon aikana. Ennen hoitoa päiväunien pituuden mediaani oli 02:00 ja hoidon aikana 03:30 (min 02:00 ja max 08:30).

Potilas C:llä oli ennen hoitoja kipuja, joiden voimakkuuden mediaani oli 6.50. Hoidon aikana kivut jatkuivat ja niiden mediaani oli 6.00 (min 4.50, max 7.00). Potilas raportoi hoidon aiheuttaneen hänelle väsymystä.

*Taulukko 3: Potilas C:n unirytmien ja kipuseuranta*

	Ennen hoitoa		Hoidon aikana	
	Mediaani	Vaihteluväli	Mediaani	Vaihteluväli
Nukkumaanmeno aika (klo)	00:30	23:00-03:00	23:30	18:00-03:00
Heräämisaika (klo)	10:00	07:00-12:00	07:30	05:00-10:00
Unenpituus (h:min)	09:00		08:00	04:30-11:00
Unenlaatu (x/10)	9.00		9.00	7.00-10.00
Päiväunet (h:min)	02:00		03:30	02:00-08:30
Kivut (x/10)	6.50		6.00	4.50-7.00

### 3.1.4 Potilas D

Potilas D:n epilepsiaa hoidettiin 2 viikon hoitojaksolla. Taulukossa 4 esitetään uneen ja nukkumiseen liittyvät suureet. WHO-5 -pisteet esitetään taulukossa 10. Ennen hoitoa potilas kävi nukkumaan keskimäärin puoli tuntia aikaisemmin kuin hoidon aikana ja heräämisaika aikaistui hoidon aikana keskimäärin 1.5 tuntia. Hoidon aikana potilas nukkui yössä keskimäärin 2.5 tuntia vähemmän kuin ennen hoitoa. Potilas nukkui päiväunia niin ennen hoitoa, että hoidon aikana. Päiväunien keskimääräinen kesto piteni hoidon aikana 1.5 tunnista kahteen tuntiin. Kaikkiaan siis unen pituus väheni hoidon aikana keskimäärin jopa pari tuntia. Unenlaatu koheni hoidon aikana yhden yksikön verran.

Potilas D:llä ei ollut jatkuvia kipuja ennen hoitoa, eikä kipuja tullut hoidon aikana. Hän raportoi hoidon aiheuttaneen neljänä päivänä päänsärkyä. Hän koki myös yksittäisten hoitokertojen jälkeen huimausta, päänahan arkuutta, vasemman käden tuntoarkuutta ja kelan painosta johtuvaa kipua.

*Taulukko 4: Potilas D:n unirytm*

	Ennen hoitoa		Hoidon aikana	
	Mediaani	Vaihteluväli	Mediaani	Vaihteluväli
Nukkumaanmeno aika (klo)	22:30	22:00-23:00	23:00	22:30-00:15
Heräämisaika (klo)	10:00		08:30	06:30-09:45
Unenpituus (h:min)	12:00		09:30	08:00-11:00
Unenlaatu (x/10)	9.00		10.00	7.00-10.00
Päiväunet (h:min)	01:30	01:00-02:00	02:00	01:00-02:00

### 3.1.5 Potilas E

Potilas E:n epilepsiaa hoidettiin 2 viikon hoitajaksolla. Taulukossa 5 esitetään uneen ja nukkumiseen liittyvät suuret. WHO-5 -pisteet esitetään taulukossa 10. Nukkumaanmeno aika ei muuttunut hoidon aikana, mutta heräämisaika aikaistui noin tunnilla. Yönunen pituus vastaavasti lyheni keskimäärin tunnin verran hoidon aikana. Potilas nukkui noin tunnin päiväunet ennen hoitoa ja hoidon aikanakin. Unenlaatu koheni hoidon aikana yhden yksikön verran.

Potilas E:llä ei ollut jatkuvia kipuja ennen hoitoa eikä kipuja tullut hoidon aikana. Hän raportoi hoidon aiheuttaneen yhtenä päivänä huimausta.

*Taulukko 5: Potilas E:n unirytm*

	Ennen hoitoa		Hoidon aikana	
	Mediaani	Vaihteluväli	Mediaani	Vaihteluväli
Nukkumaanmeno aika (klo)	22:30		22:30	22:00-23:00
Heräämisaika (klo)	07:00		06:00	05:30-07:00
Unenpituus (h:min)	08:00		07:00	06:00-08:00
Unenlaatu (x/10)	6.00		7.00	4.00-9.00
Päiväunet (h:min)	01:00		01:00	00:15-01:30

### 3.1.6 Potilas F

Potilas F:n epilepsiaa hoidettiin 2 viikon hoitojaksolla. Taulukossa 6 esitetään uneen ja nukkumiseen liittyvät suuret. WHO-5 -pisteet esitetään taulukossa 10. Nukkumaanmenoajassa ei tapahtunut hoidon aikana muutoksia ja heräämisaikakin pysyi pääosin samana. Unen kesto kuitenkin lyheni hoidon aikana keskimäärin 1.5 tuntia. Potilas nukkui noin 1.5 tunnin päiväunet viikonloppuisin ennen hoitoa ja noin tunnin päiväunet lähes päivittäin hoidon aikana. Päiväunien yleistyminen jonkin verran siis korvasi öisen uniajan vähenemistä.

Potilas F:llä ei ollut jatkuvia kipuja ennen hoitoa, eikä kipuja tullut hoidon aikana. Hän raportoi hoidon aiheuttaneen kahtena päivänä päänsärkyä.

*Taulukko 6: Potilas F:n uniryhti*

	Ennen hoitoa		Hoidon aikana	
	Mediaani	Vaihteluväli	Mediaani	Vaihteluväli
Nukkumaanmeno aika (klo)	22:30	22:00-23:00	22:30	21:20-01:20
Heräämisaika (klo)	07:45	07:30-08:00	07:50	07:30-09:00
Unenpituus (h:min)	09:30	09:00-10:00	07:00	02:00-10:00
Unenlaatu (x/10)	7.50		7.00	1.00-10.00
Päiväunet (h:min)	01:30	01:00-02:00	01:00	00:30-02:00

### 3.1.7 Potilas G

Potilas G:n depressiota hoidettiin kolmen viikon hoitojaksolla. Taulukossa 7 esitetään uneen ja nukkumiseen liittyvät suuret. WHO-5 -pisteet esitetään taulukossa 10. Potilas kävi yleensä nukkumaan vasta puolen yön jälkeen, hoidon aikana nukkumaanmeno aika aikaistui noin puoli tuntia. Hoidon aikana potilas heräsi noin 1.5 tuntia myöhemmin kuin ennen hoitoa. Yöuni piteni hoidon aikana keskimäärin noin puoli tuntia. Potilas nukkui päiväunia sekä ennen hoitoa, että hoidon aikana; hoidon aikana päiväunien kesto piteni noin 15 min. Unenlaatu heikkeni hoidon aikana kaksi yksikköä.

Potilas G:llä ei ollut jatkuvia kipuja ennen hoitoa eikä kipuja tullut hoidon aikana. Hän raportoi hoidon aiheuttaneen hänelle yksittäisinä päivinä päänsärkyä, huonoa oloa ja pahan hajuisia tai omituisia hajutunteita. Hoitohenkilökunta huomasi potilaan mielialan parantuneen huomattavasti hoidon aikana.

Taulukko 7: Potilas G:n unirytm

	Ennen hoitoa		Hoidon aikana	
	Mediaani	Vaihteluväli	Mediaani	Vaihteluväli
Nukkumaanmeno aika (klo)	01:30	01:00-02:00	01:00	00:30-04:00
Heräämisaika (klo)	05:30	05:00-06:00	07:00	04:00-11:00
Unenpituus (h:min)	04:30	04:00-05:00	05:00	02:00-06:30
Unenlaatu (x/10)	4.00		2.00	2.00-5.00
Päiväunet (h:min)	01:00		01:15	00:30-02:00

### 3.1.8 Potilas H

Potilas H:n depressiota hoidettiin kolmen viikon hoitojaksolla. Taulukossa 8 esitetään uneen ja nukkumiseen liittyvät suureet. WHO-5 -pisteet esitetään taulukossa 10. Hoito ei vaikuttanut potilaan nukkumaanmeno aikaan, mutta heräämisaika viivästyi keskimäärin 1.5 tuntia. Yöuni piteni hoidon aikana noin tunnin. Potilas ei nukkunut päiväunia ennen hoitoa, mutta hoidon aikana potilas nukkui keskimäärin kahden tunnin päiväunet lähes päivittäin. Kokonaisuniaika siis piteni jopa kolme tuntia vuorokaudessa. Unen laadussa ei hoidon aikana tapahtunut muutoksia.

Potilaalla ei ollut jatkuvia kipuja ennen hoitoa eikä kipuja tullut hoidon aikanakaan. Hän raportoi hoidon aiheuttaneen yhtenä päivänä päänsärkyä ja parina päivänä päänahan arkuutta.

Taulukko 8: Potilas H:n unirytm

	Ennen hoitoa		Hoidon aikana	
	Mediaani	Vaihteluväli	Mediaani	Vaihteluväli
Nukkumaanmeno aika (klo)	23:00		23:00	22:30-23:30
Heräämisaika (klo)	05:00		06:30	05:00-07:00
Unenpituus (h:min)	06:00		07:00	06:00-08:00
Unenlaatu (x/10)	3.50		3.50	2.00-5.00
Päiväunet (h:min)			02:00	01:00-03:00

### 3.2 rTMS-hoidon vaikutukset ryhmätasolla

Taulukossa 9 esitetään potilaiden unenlaadun muutosta hoidon aikana. Unenlaatu nousi keskimäärin 0,25 yksikköä, mutta tämä ei ollut tilastollisesti merkitsevä ( $p$ -arvo=0.595), eli rTMS-hoidolla ei ollut vaikutusta potilaiden unenlaatuun. Taulukossa 10 esitetään potilaiden WHO-5 -pisteiden muutokset hoidon aikana. rTMS-hoidolla oli suotuisa vaikutus potilaiden mielialaan. Potilaiden WHO-5 -pisteet nousivat keskimäärin 20 % ( $p$ -arvo=0.017). Vain yhden potilaan pisteet laskivat. Muiden potilaiden pisteiden nousu oli yli 10 %, mitä pidetään merkitseväna muutoksena. Kahden kipupotilaan kipujen voimakkuudessa ei tapahtunut muutosta.

*Taulukko 9: Potilaiden unenlaatu ennen hoitoa ja hoidon aikana.*

ID	Diagnoosi	Ennen	Jälkeen	Muutos
A	Epilepsia	9	9.5	0.5
B	Kipu	9.5	10	0.5
C	Kipu + depressio	9	9	0
D	Epilepsia	9	10	1
E	Epilepsia	6	7	1
F	Epilepsia	7.5	7	-0.5
G	Depressio	4	2	-2
H	Depressio	3.5	3.5	0
<b>Mediaani</b>		<b>8.25</b>	<b>8</b>	<b>0.25</b>
<b>Vaihteluväli</b>		<b>3.5-9.5</b>	<b>2-10</b>	<b>-2 - 1</b>

Taulukko 10: potilaiden WHO-5 -pisteet ennen hoitoa ja hoidon jälkeen.

ID	Diagnoosi	Ennen	Jälkeen	Muutos (%)
A	Epilepsia	80	100	25.0
B	Kipu	70	92	31.5
C	Kipu + depressio	60	72	20.0
D	Epilepsia	64	72	12.5
E	Epilepsia	64	72	12.5
F	Epilepsia	80	76	-5.0
G	Depressio	0	8	
H	Depressio	44	56	27.3
<b>Mediaani</b>		<b>64</b>	<b>72</b>	<b>20.0</b>
<b>Vaihteluväli</b>		<b>0-80</b>	<b>8-100</b>	<b>-5.0-31.5</b>

rTMS-hoito aiheutti lähes jokaiselle potilaalle jonkintasoisia sivuvaikutuksia. Vain yhdelle potilaalle sivuvaikutuksia ei ilmennyt. Päänsärky oli yleisimmin esiintynyt sivuvaikutus; puolet (4) potilaista raportoi siitä. Toiseksi eniten hoito aiheutti päänahan arkuutta, jota ilmeni kolmella potilaalla. Huimauksesta raportoi kaksi potilasta. Neljä potilasta raportoi myös sivuvaikutuksista, joita ei kysytty suoraan kaavakkeissa: Näitä olivat väsymys, vasemman käden tuntoarkuus, huono olo ja hajutuntemukset.

## 4 POHDINTA

Tässä alustavassa selvityksessä emme todenneet rTMS-hoidolla vaikutusta potilaiden unirytmiiin tai kipujen voimakkuuteen. Unirytmisä tapahtui hoidon aikana muutoksia verrattuna ennen hoitoa olleeseen unirytmiiin, mutta unirytmiiin muutokset eivät olleet yhtenäisiä; Nukkumaanmeno aika, heräämisaika tai unen pituus eivät muuttuneet johdonmukaisesti. Muutokset johtuivat todennäköisesti ennemmin hoitojakson vaikutuksesta potilaan arkirytmiiin. Jotkut potilaista joutuivat ajamaan joka aamu toiselta paikkakunnalta Tampereelle ja toiset saattoivat yöpyä potilashotellissa hoitojakson ajan. Jokapäiväinen ajaminen ja vieraassa paikassa yöpyminen ovat todennäköisempiä syitä potilaiden unirytmiiin muutoksiin kuin rTMS-hoito. Hoito ei myöskään vaikuttanut kahden kipupotilaamme kipuihin. Kahdella kroonisista kivuista kärsivällä potilaalla kipujen voimakkuus pysyi samana hoidon aikana. Muille potilaille rTMS-hoito ei aiheuttanut kipuja.



rTMS-hoidolla oli vaikutusta potilaiden mielialaan. Kaikkien, paitsi yhden potilaan, WHO-5 pisteet nousivat yli 10 %, mitä pidetään merkittävänä nousuna. Aikaisemmissa tutkimuksissa on raportoitu hoidon voivan aiheuttaa mielialanvaihteluita (17,18). Tässä tutkimuksessa kuitenkin yksikään potilas ei raportoinut mielialanvaihteluista. Schaller ja kumppanit totesivat tutkimuksessaan, että rTMS-hoito nostaa terveiden nuorten miesten mielialaa. Heidän 44 tutkittavan sokkoutetussa tutkimuksessaan rTMS-hoito laski merkitsevästi terveiden miesten BDI-I (Beckin depressiokysely) tulosta. Kontrolliryhmässä ei saatu mielialaa parantavaa vaikutusta. (20) Tässä tutkimuksessa saatiin samansuuntaisia tuloksia mielialan suhteen. Kuitenkin epävarmaksi jää, kuinka paljon itse hoito vaikutti tutkittavien mielialan nousuun ja kuinka paljon pelkästään hoidon piiriin pääsy ja mahdollinen avun saanti nostivat potilaiden mielialaa.

Lähes kaikille hoidettavillemme ilmeni hoidon haittavaikutuksia; vain yksi potilas raportoi, ettei hänelle tullut mitään haittoja hoidon aikana. Puolella potilaista (4 potilaalla) hoito aiheutti päänsärkyä. Aikeisemmissa tutkimuksissa päänsärkyä ilmeni 10-30 % tutkittavista (16-18). Kolmelle potilaalle (37.5%) tuli hoidon seurauksena päänahan arkuutta. Krishnan ja kumppaneiden katsauksessa tätä ilmeni 2.5 % tutkittavista (18). Muutkin tässä tutkimuksessa ilmenneet haittavaikutukset olivat samanlaisia, joita on raportoitu aikaisemmissa tutkimuksissa (16-18). Haittojen ilmaantuvuus on kuitenkin suurempi omassa selvityksessämme kuin aikaisemmissa tutkimuksissa. Tämä johtuu todennäköisesti pienemmästä otoskoosta. Näin pienellä otoskolla ei saada luotettavia ilmaantuvuuksia.

Tämän tutkimus antaa viitteitä siitä, että rTMS-hoito on turvallinen ja hyvin siedetty hoitomuoto. Se aiheuttaa kuitenkin monelle potilaalle lieviä haittavaikutuksia. Hoidolla näyttäisi olevan suotuisa vaikutus potilaiden mielialaan, muttei potilaiden unirytmiiin, unenlaatuun tai kipuihin. Tämä tutkimus on kuitenkin todella pieni, vain 8 osallistujaa. Tulevaisuudessa TAYS:ssa on vielä hyvä jatkaa hoidon sivu- ja haittavaikutusten dokumentointia, jotta saataisiin luotettavampia tietoja näiden yleisyydestä.

## 5 LÄHTEET

1. Mervaala E, Julkunen P, Määttä S, ym. Transkraniaalinen magneettistimulaatio. Suomen lääkärilehti - Finlands läkartidning 2009;64:1979-84.
2. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet 1985;1:1106-7.
3. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. Lancet neurol 2003;2:145-56.
4. Rossini PM, Burke D, Chen R ym. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. Clinical Neurophysiology 2015;126:1071-107.
5. Lefaucheur J. Why image-guided navigation becomes essential in the practice of transcranial magnetic stimulation. Neurophysiol Clin 2010;40;1-5.
6. Herwig U, Satrapi P, Schonfeldt-Lecuona C. Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. Brain Topogr 2003;16:95-9.
7. Ruohonen J, Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. Neurophysiol Clin 2010;40;1:7-17.
8. Chen R, Cros D, Curra A, ym. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. Clin Neurophysiol 2008;119:504-32.
9. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. Am J Psychiatry 2003;160:835-45.
10. Rachid F, Bertschy G. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a critical appraisal of the last 10 years. Neurophysiol Clin 2006;36;3:157-183.
11. Galhardoni R, Correia GS, Araujo H ym. Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain: a review of the literature. Arch Phys Med Rehabil 2015;96;4:156-72.
12. Le Q, Qu Y, Tao Y nym. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on hand function recovery and excitability of the motor cortex after stroke: a meta-analysis. Am J Phys Med Rehabil, 2014;93;5:422-430.
13. Pisegna JM, Kaneoka A, Pearson WGJ ym. Effects of non-invasive brain stimulation on post-stroke dysphagia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Neurophysiol 2016;238;1;956-968.
14. Hsu W, Cheng C, Lin M ym. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis. Epilepsy Res 2011;96;3:231-240.
15. Kimiskidis VK. Transcranial magnetic stimulation for drug-resistant epilepsies: rationale and clinical experience. Eur Neurol 2010;63;4:205-210.

16. Bae EH, Schrader LM, Machii K ym. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav* 2007;10:521-8.
17. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C ym. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol* 2006;117:455-71.
18. Krishnan C, Santos L, Peterson MD ym. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimul* 2015;8:76-87.
19. Topp CW, Ostergaard SD, Sondergaard S ym. The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom* 2015;84;3:167-176.
20. Schaller G, Lenz B, Friedrich K ym. Repetitive transcranial magnetic stimulation influences mood in healthy male volunteers. *J Psychiatr Res* 2011;45:1178-83.